

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 01051075  
PUBLICATION DATE : 27-02-89

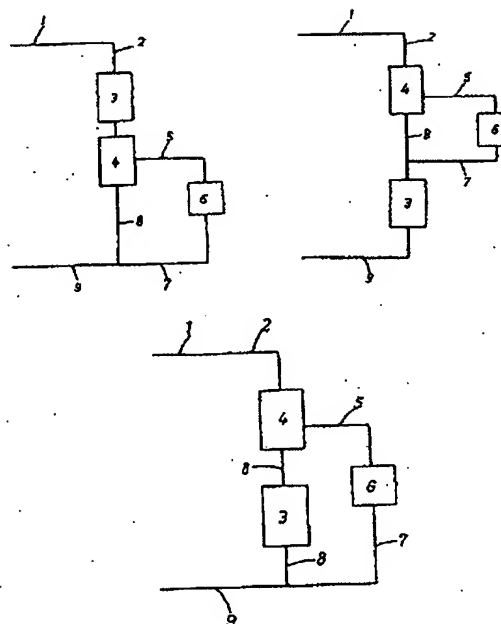
APPLICATION DATE : 24-08-87  
APPLICATION NUMBER : 62208180

APPLICANT : ASAHI CHEM IND CO LTD;

INVENTOR : ONO KUNIO;

INT.CL. : C12M 1/12 C12N 7/02

TITLE : VIRUS-REMOVING APPARATUS



**ABSTRACT :** **PURPOSE:** To decrease the number of viruses present in blood, by using a virus-removing apparatus containing porous hollow fibers as principal part and placing the removing apparatus in a flow path of plasma transferred from a plasma-separation apparatus.

**CONSTITUTION:** A leukocyte-removing filter 3 and a plasma-separation apparatus 4 are placed in a blood flow path 2 connecting a blood inlet port 1 and a blood delivery port 9. A virus-removing membrane 6 containing porous hollow fibers as principal component is placed in a plasma path 5 connected to the plasma separation apparatus 4 and a plasma path 7 following the virus-removing membrane 6 is connected to a blood path 8 following the plasma-separation apparatus 4. The principal part of the virus-removing membrane 6 is porous hollow fibers having an average pore diameter of 10–100nm (measured by water-filtration rate), a plane porosity of  $\geq 0.25$ , a minimum average pore diameter of 0.02–0.2 $\mu$ m and a minimum plane porosity of 0.05–0.5. The fiber has laminar structure in the direction of wall thickness and has a wall thickness of  $\geq 10\mu$ m.

**COPYRIGHT:** (C)1989,JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-51075

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和64年(1989)2月27日

C 12 M 1/12  
C 12 N 7/02

8717-4B  
8717-4B

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 ウィルス除去装置

⑯ 特 願 昭62-208180

⑰ 出 願 昭62(1987)8月24日

⑱ 発 明 者 真 鍋 征 一

大阪府高槻市八丁畷町11番7号 旭化成工業株式会社内

⑲ 発 明 者 大 野 邦 夫

東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 旭メデイカル株式  
会社内

⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

㉑ 代 理 人 弁理士 佐々木 俊哲

明 細 書

1. 発明の名称

ウィルス除去装置

2. 特許請求の範囲

(1) 血液導入口と血液導出口との間に形成された血液流路には、白血球除去フィルターおよび血漿分離装置が設けられ、該血漿分離装置に接続した血漿流路には、水透過速度法による平均孔径が10～100nm、面内空孔率(P<sub>re</sub>)が0.25以上、極小平均孔径が0.02～0.2μm、極小面内空孔率(P<sub>re'</sub>)が0.05～0.5であって、壁厚方向に層状構造を有し、中空繊維の壁厚(丁、μm単位で表示)が10μm以上であるウィルス分離除去用多孔性中空繊維を主要部とするウィルス除去膜が設けられ、更にこのウィルス除去膜の下流側の血漿流路が血漿分離装置より下流の血液流路に接続していることを特徴とするウィルス除去装置。

(2) ウィルス除去膜の素材が再生セルロースで

ある特許請求の範囲第1項記載のウィルス除去装置。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、体液、特に血液中に存在するウィルスを除去する装置に関する。

近年、医学の進歩により、血液中に存在するウィルス、例えばレトロウィルス(HTLV-1、HIV)や肝炎ウィルスがATL(成人T細胞白血病)、AIDS(後天性免疫不全症候群)、血播肝炎等の疾病の原因となっている事が明らかにされて来ており、体内に存在するウィルスを速やかに除去できる手段が望まれている。

(従来の技術)

体内に存在するウィルスの除去方法としては、従来、抗生物質、逆転写酵素阻害剤、免疫賦活剤等の薬物療法が中心に行なわれて来たが、その効果はあまり無く、ウィルスの完全な除去ができず

に疾病の発症に到ってしまう患者が多かった。

(本発明が解決しようとする問題点)

本発明の目的は、上記問題点に鑑み、体液、特に血液中に存在するウィルスを物理的に除去し、血液中のウィルスを減少させる事により、体内のウィルス量を減らし、疾病の発症を防止せしめようとするものであり、血液中のウィルスを短時間のうちに、簡便に、かつ高い効率で除去できる装置を提供しようとするものである。

(問題を解決する為の手段)

レトロウィルスを例にとってみると、レトロウィルスは白血球（主にヘルパーT細胞）の中に存在し、一部のレトロウィルスでは血漿中にも存在するといわれている。従って血液から白血球を除去する事および血漿からウィルスを除去する事によって、生体中のウィルス量を大幅に減少せしめる事が可能であると考えられる。

本発明者らは前記目的に沿って鋭意研究を重ね

ある。

本発明で言う白血球除去フィルターとは、白血球を捕捉、除去し、赤血球や血漿は通過させるフィルターであり、公知の物が使用できる。白血球を捕捉する材料としては、繊維状物質を用いる事ができる。繊維状物質は、織布状、綿状、不織布状等どんな形態でも使用できるが、綿状、不織布状のものが白血球除去効率が良好であり、中でも不織布状の物が最も白血球除去効率が良好である。繊維状物質の繊維直径は、 $20\mu\text{m}$ 以下の物が白血球除去率が良好であり、 $10\mu\text{m}$ 以下の物が更に良好である。特に $3\mu\text{m}$ 以下の物は好ましい白血球除去率を示し、 $0.5$ から $2.0\mu\text{m}$ の物が白血球除去フィルターとした時の血液通過性、圧力損失、白血球除去効率の全てに優れた性能を示す。ここで異形断面の繊維は、その断面積を円に換算した時の直径を繊維直径とする。白血球除去フィルターは、血液の入口と出口を持つ容器に繊維状物質を詰めて形成される。繊維状物質の材質としては、血液を凝性させず、人体にとっ

た結果、白血球除去フィルターにより血液中の白血球を除去し、血漿分離装置で分離した血漿中より、ウィルス除去膜によりウィルスを除去する事により、簡便に、短時間のうちに、高い効率で体内のウィルスを除去できる事を見出し、本発明をなすに至った。

すなわち本発明は、血液導入口と血液導出口との間に形成された血液流路には、白血球除去フィルターおよび血漿分離装置が設けられ、該血漿分離装置に接続した血漿流路には、水透過速度法による平均孔径が $10\sim 100\text{nm}$ 、筒内空孔率(Pore)が $0.25$ 以上、極小平均孔径が $0.02\sim 0.2\mu\text{m}$ 、極小面内空孔率(Pore)が $0.05\sim 0.5$ であって、壁面方向に層状構造を有し、中空繊維の壁厚(丁、 $\mu\text{m}$ 単位で表示)が $10\mu\text{m}$ 以上であるウィルス分離除去用多孔性中空繊維を主要部とするウィルス除去膜が設けられ、更にこのウィルス除去膜の下流側の血漿流路が血漿分離装置より下流の血液流路に接続していることを特徴とするウィルス除去装置で

て安全なものであれば天然繊維、再生繊維、半合成繊維、合成繊維等のいずれでも良いが、ポリエステル、ポリプロピレン、セルロースアセテート、ポリアミド、ポリアクリロニトリル等の繊維が、繊維径の調節が比較的容易であり、好んで用いられる。中でもポリエステルは血液との親和性も良好であり、繊維径の細い物を作る事が容易である為、特に好んで用いられる。容器に詰める繊維の重量は、処理する血液の量によって自由に決定できる。例えば、 $3\text{L}$ の血液処理では、 $20\text{g}$ から $30\text{g}$ の範囲を目処に決定すれば良い。

本発明で言う血漿分離装置とは、中空系あるいは平膜を用いた膜型の血漿分離器、遠心分離器を用いた連続血漿分離装置の様なものを言い、血液を血球成分と血漿成分に分離できる装置の事を言う。中でも中空系型の血漿分離装置は、血球成分は全く含まず、ウィルスを含んだ血漿を効率良く透過、分離する事ができるので好んで用いられる。この様な中空系型血漿分離装置は、セルロースアセテート、ポリスルホン等の素材で孔径が

0.2  $\mu\text{m}$  付近の公知の中空糸を用いたもので一般に市販されているものを用いる事ができる。

本発明で言うウィルス除去膜とは、水透過速度法による平均孔径が10~100nm、面内空孔率(Pore)が0.25以上、極小平均孔径が0.02~0.2  $\mu\text{m}$ 、極小面内空孔率(Pore)が0.05~0.5であって、壁厚方向に層状構造を有し、中空繊維の壁厚(T、 $\mu\text{m}$ 単位で表示)が10  $\mu\text{m}$ 以上であるウィルス分離除去用多孔性中空繊維を主要部とするものである。中空繊維の素材としては、ポリオレフィン、ポリスルホン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、セルロースおよびセルロース誘導体、ポリアクリロニトリル等の重合体または共重合体を用いる事ができるが中でも再生セルロースが最も優れている。

再生セルロースを素材とした多孔性中空繊維とは、内壁表面と外壁表面とを走査型電子顕微鏡で観察した際、明瞭に孔が認められ、その孔の存在比率(面積比率)が5%以上をしめている中空繊維であり、かつその素材の90%以上がセルロー

時的な減少をおさえることもできる。

また、銅安法セルロース多孔性中空繊維は力学的性質が優れており、親水性も高く、水溶液系の透過に好適である。再生セルロースの粘度平均分子量は、 $10 \times 10^4$ 以上が好ましい。粘度平均分子量が小さくなると中空繊維から溶液中へ溶解する成分、あるいは分解物の溶出量が増加する。また分子量の低下に伴って力学的性質の低下が起り望ましくない。本発明は、主として血液中のウィルス除去に用いられるため、得られた濾液中に目的物質以外の物質が溶解あるいは分散していることは好ましくない。このような銅安法セルロースからの溶解物量は、NaOH水溶液中への溶解量と正の相関性がある。ウィルス除去用中空繊維としては、40℃で48時間、0.1規定のNaOH水溶液に浸漬した際、溶解成分が0.1%以下が望ましい。

この条件を満足する中空繊維を作製するには、高純度セルロースからなる原液を用いて銅アンモニア法再生セルロースを作製するか、あるいは中

ス分子で構成されているものを意味する。再生セルロースは、水溶液中あるいは生理食塩水中におけるタンパク質の吸着が著しく小さい。同一の膜表面積で比較して従来公知の、たとえばポリオレフィン類、セルロースエステル類に比較してタンパク質の吸着量は1/3以下である。しかも吸着後のタンパク質の脱離が著しく早く、たとえばタンパク質を吸着させた本発明の中空繊維を生理的食塩水へ浸漬させると直ちにタンパク質が脱離する。

再生セルロースの中でも、銅アンモニア法再生セルロースが最も望ましい。ここで銅アンモニア法再生セルロース(銅安法セルロースと略称)とはセルロース銅アンモニア溶液より再生して得られたセルロースを意味する。銅安法セルロースでは、水溶液中のタンパク質の吸着が他の高分子素材に比べて著しく小さい。再生セルロースの中でも最も小さい。そのため、吸着に原因した中空繊維表面でのケーキ層の形成が銅安法セルロースではほぼ完全に防止でき、中空繊維の透過速度の経

中空繊維を作製後に、0.1規定のNaOH水溶液で72時間以上洗浄処理すれば良い。高純度セルロース原料を用いれば、上記溶解成分が著しく減少するのでより望ましい。ここで高純度セルロース原料とは $\alpha$ -セルロース含量率が95重量%以上で、重合度が700以上の木綿リントーおよび木材パルプ等を指す。これらの原料についてブリーチング、洗浄工程中での分解および酸化を防止しつつ、不純物の混入を避けるために、常に精製された水を用いると良い。

ウィルス除去率(= (1 - (濾過血漿中ウィルス濃度/原血漿中ウィルス濃度))  $\times 100$ )を高めるためには、特定された膜構造と特定された孔特性との組み合わせが特に重要である。すなわち、水透過速度法による平均孔径が10~100nm、面内空孔率(Pore)が0.25以上であり、中空繊維の壁厚方向に層状構造を有し、極小平均孔径が0.02~0.2  $\mu\text{m}$ で、極小面内空孔率(Pore)が0.05~0.5である。ここで壁厚方向に層状構造を持つ中空繊維とは、①

外壁または内壁表面に平行な面内では均質な構造をもち、②ある孔径分布と平均孔径、 $P_{re}$ がそれぞれの層で定義され、③膜表面からの距離を異にする面の相互については孔径分布、平均孔径、 $P_{re}$ のいずれもが膜表面からの距離に依存して変化し、④膜面に平行な2方向のいずれにおいても均質な構造を持つことを意味する。均質な構造とは、孔が無秩序に配列している構造であり、任意の2ヶ所で、平均孔径を電子顕微鏡で測定した場合、後述の(1)式で算出される3次の平均半径 $\bar{r}$ の値の差が相対値として20%以内で一致することを意味する。

また極小平均孔径とは $2\bar{r}$ の膜厚方向での距離依存性での極小値を意味し、極小面内空孔率 $P_{re}'$ とは $P_{re}$ の膜厚方向での距離依存性での極小値を意味する。

一般に濾過においては、平均孔径が大きくなるに従って、濾過速度が大きくなる。したがって平均孔径が大きければ大きいほど作業性の面で望ましい。しかし、ウィルス除去を目的とする場合、

でかつ $P_{re}'$ は0.5以下であることが必要である。濾過速度を大きく保つには、水濾過速度法での平均孔径が10nm以上、極小平均孔径は20nm以上でかつ $P_{re}'$ は0.05以上であることが必要である。

一般に $P_{re}'$ が大きくなるとウィルス除去率が減少する。そのため $P_{re}'$ とTとの適当な組合せを選択することが好ましい。たとえば極小面内空孔率 $P_{re}'$ とTとの比 $P_{re}'/T$ が0.002以上で0.02以下であることが好ましい。壁厚Tは、従来の非対称膜では得れば得いほど良いと信じられていたが、ウィルス阻止能を、濃度比率で $1/10^4 \sim 1/10^6$ またはそれ以下にするためにはTとして10 $\mu m$ 以上が必要である。また力学的性質との関係からTは大きければ大きいほど良い。しかし、Tが大きくなるとタンパク質の吸着量が増大し、あるいは濾過速度が減少する。層状構造体としての作用が十分発揮出来ること、および層状構造体の作製の容易さから、壁厚として100 $\mu m$ 以下であることが好

平均孔径が大きくなると濾液中のウィルス濃度が上昇し、ウィルス除去率が低下し好ましくない。これらの一般的な傾向は、本発明に用いるウィルス分離除去用多孔性中空繊維にも認められる。しかるに本発明に用いる中空糸では、層状構造により多段濾過が可能のため、ウィルスの除去効率が著しく高い。

水濾過速度法による平均孔径および極小平均孔径が大きくても、層状構造による多段濾過により高いウィルス除去率を達成する。しかし極小平均孔径が除去すべきウィルスの直径の4倍を超えると、層状構造となる膜厚を25 $\mu m$ としても90%以上のウィルス除去率を与えることは出来ない。膜厚が厚くなれば濾過速度が減少するため、膜厚を著しくは大きく出来ない。具体的に分離すべきウィルスが特定された場合には、極小平均孔径はウィルス直径の4倍以下で濾過を実施するのが良い。また膜厚およびウィルス径と極小平均孔径との比が一定の条件下で、ウィルス除去能をさらに高めるには、極小平均孔径は0.2 $\mu m$ 以下

ましい。

本発明に用いるウィルス分離除去用多孔性中空繊維の特徴すなわち、高いウィルス阻止率、大きな濾過速度、濾液中のタンパク濃度が高く経時的な濾過特性の変化が少ないという特徴は、特定された多孔膜形状を与えることによってより発現される。すなわち本発明を内径200~800 $\mu m$ の円形の断面を持つ中空繊維形状とし、壁厚T( $\mu m$ 単位で表示)が20 $\mu m \sim 100 \mu m$ で、連続貫通部を持ち、5~50cmの長さを持つように設計するのが好ましい。これらの特定された形状により、ウィルスを限外濾過する際の共存するタンパク質の変性が防止できる。おそらくは濾過前の溶液へ負荷される、ずり速度、溶液の流れ(流線)の平滑さ、および孔を通過する際の局所的なずり速度とタンパク質の変性とに相関性が存在するためと思われる。ウィルスを含む溶液中にはタンパク質も混在し、そのため溶液の粘度は濾過時間と共に増大する。中空繊維の長さを長く、また内径が小さくなると中空繊維に負荷する圧力

を大きくする必要がある。内径を大きくすればタンパク質の変性は減少するが、負荷可能な圧力は急速に減少し、中空繊維内部に残留する溶液量が増大し、また同一有効面積を持つ濾過装置として大型化する。したがって内径として200~800 $\mu\text{m}$ に設計するのが好ましい。中空繊維の長さは内径に応じて変動させるべきであるが、上記の内径範囲の場合には有効長さは5から50cmが適当である。

特定された内径、膜厚の条件下では $Pre'$ が増大すると中空繊維の力学的性質は低下する。限外濾過速度を大きく、かつウィルスの阻止能を大きく保つには、 $Pre'$ の最適範囲は0.15以上、0.45以下であることが好ましい。この条件下で中空繊維の力学的性質を水中でも十分実用的な範囲内に設計することが望ましい。また銅安法セルロースでは、セルロース分子鎖の配向度が低いと水中では寸法変化が起こり好ましくない。これらの好ましい要求を同時に満足させるためには、セルロース分子鎖の配向度が60%以上、粘

か、あるいは紡糸後の繊維の電子顕微鏡観察により、直径0.02~数 $\mu\text{m}$ の粒子の存在で確認できる。

ここで、先に記述した各々の技術用語(物性値)の定義とその測定法を以下に示す。

極小平均孔径      極小面内空孔率

中空繊維をアクリル樹脂で包埋後、ウルトラミクロトーム(LEKB社(スウェーデン)製ウルトラトームUltratome III 88.00型)に装着したガラスナイフをもちいて、中空繊維の繊維軸方向に平行に内壁表面~外壁表面の種々の位置で厚さ約1 $\mu\text{m}$ の超薄片を切り出す。その試料切片の電子顕微鏡写真を撮影する。試料切片の各々は内壁からの距離を異にする。注目する切片の1 $\text{cm}^2$ 当たり、孔半径が $r \sim r + dr$ に存在する孔の数を $N(r)dr$ と表示する。平均孔半径 $\bar{r}$ および面内空孔率 $Pre$ はそれぞれ(1)、(2)式で与えられる。

$$\bar{r} = \frac{\int_0^\infty r^2 N(r) dr}{\int_0^\infty r N(r) dr} \quad (1)$$

度平均分子量が10万以上であればほぼ目標が達成できる。

本発明に用いるウィルス分離除去用中空繊維は、セルロース濃度3~10重量%の銅アンモニア溶液を紡糸原液として中空繊維を紡糸する工程において、マイクロ相分離を内外壁面から内部に向ってゆっくりと、同一平面内では同時に発生進行させることによって作製される。

色取り速度は、凝固浴中への中空繊維の浸漬時間が1分以上になるように設定する。この際、原液、中空剤および凝固剤のいずれも温度制御を厳密に実施することが必要である。内、外壁面の表面部分のみを酢酸菌等を用いて生合成した天然セルロースとした場合も、本発明に用いるウィルス分離除去用中空繊維と同様の構造を持つ中空繊維が得られる。ここでマイクロ相分離とは、溶液中に高分子の濃厚層あるいは希薄相が直径0.02~数 $\mu\text{m}$ の粒子として分散し、安定化している状態を意味する。マイクロ相分離の生起は、紡糸工程における繊維の失透現象によって直接肉眼観察する

$$Pre = \pi \int_0^\infty r^2 N(r) dr \quad (2)$$

$\bar{r}$ 、および $Pre$ を内壁面からの距離の間数として測定し、それぞれの極小値を $\bar{r}_0$ 、 $Pre'$ とする。 $\bar{r}_0$ が極小平均孔径であり、 $Pre'$ が極小面内空孔率に対応する。

水透過速度法による平均孔径

再生セルロースからなる多孔性中空繊維のモジュールを作製し、そのモジュール状態で水の透過速度 $Q$ ( $\text{ml}/\text{分}$ )を測定し(3)式に代入することにより平均孔径を算出した。

$$\text{平均孔径}(\text{nm単位}) = 2 \sqrt{\frac{Q \cdot d \cdot \mu}{\Delta P \cdot A \cdot Pre}} \quad (3)$$

$d$ : 壁厚( $\mu\text{m}$ )

$\Delta P$ : 壁間圧力差( $\text{mmHg}$ )

$A$ : モジュールの有効透過面積( $\text{m}^2$ )

$Pre$ : 空孔率(-)

$\mu$ : 水の粘性率(センチポイズ)

$Pre$ は水膨潤時の見掛け密度 $\rho_{aw}$ 、セルロース固体の密度1.56 $\text{g}/\text{ml}$ を用いて(4)式で算出した。

$$Pre = (1 - \rho_{aw} / 1.56) \quad (4)$$

## 分子線の配向度

理学電機社製X線発生装置RU-200PL、  
グニオメータSG-9R、シンチレーションカウンタを用いる。管電圧30kV、管電流80mAで発生したCaK $\alpha$ 線(波長: 0.1542nm)をニッケルフィルターで単色化したX線を入射X線とした。中空繊維を直径約2mmに束ねて回折角 $2\theta = 20.2^\circ$  ((101)面からの反射)でのX線強度の方位角依存性を対称透過法で測定した(スキャン速度 $4^\circ/\text{分}$ 、チャート速度10mm/分、コリメータ直径2mm $\phi$ )。方位角 $\pm 90^\circ$ (子午線に対応)におけるX線強度の平均値をベースラインとし、X線回折強度のピーク値の1/2の値を示す角度幅(半値幅)H(度単位)をチャート上で計測する。分子線の配向度は

$$\frac{180-H}{180} \times 100 (\%) \text{ で与えられる。}$$

ウイルス除去膜は、例えば前記した中空繊維を容器に充填し、その両端面を集束接合し、中空繊維

内で血球成分とウイルスを含む血漿とに分離され、ウイルスを含む血漿は、血液流路5を通り、ウイルス除去膜6に導かれ、ここで血漿中のウイルスが透過により除去される。ウイルスを除去された血球とウイルスを除去された血漿は血液流路8と血液流路7との接続により混合され、血液導出口9から導出される。血液導出口9から導出される血液は、ウイルスを含む白血球および血漿中のウイルスを除去されているので血液中のウイルス濃度は非常に低くなっている。

第2図は本発明ウイルス除去装置の別の例を示すものであるが、血液導入口1からの血液流路2にまず血液分離装置4を配し、血液分離装置4の血液流路5にウイルス除去膜6を配し、ウイルス除去膜6の下流側の血液流路7と血液分離装置4の下流側の血液流路8とを接続した後、血液流路の更に下流側に白血球除去フィルター3を配し、血液導出口9に導くものである。本装置においても第1図の例と同様に、ウイルス濃度の非常に低い血液が得られる。

繊維の内側から外側、あるいは、中空繊維の外側から内側への血液流路を形成する事により構成される。構造自体は中空系型人工腎臓あるいは、中空系型の血漿分離装置と同様のものを用いる事ができる。

以下、白血球除去フィルター、血漿分離装置、ウイルス除去膜の位置関係の例を示しながら、本発明ウイルス除去装置を図面によって説明する。1つの例は、第1図に示す様に、血液導入口1からの血液流路2に、まず白血球除去フィルター3を配し、血液流路の更に下流に血漿分離装置4を配し、血漿分離装置4の血液流路5にウイルス除去膜6を配し、ウイルス除去膜6の下流側の血液流路7と血漿分離装置4の下流側の血液流路8とを接続し、血液導出口9に導くものである。このウイルス除去装置において、血液は血液導入口1から導入され、血液流路2を通して白血球除去フィルター3に導かれ、ここでウイルスを含む白血球が除去される。ウイルスを含む白血球を除去された血液は次に、血漿分離装置4に導かれ、こ

第3図は本発明ウイルス除去装置の更に別な例を示すものである。血液導入口1からの血液流路2にまず血漿分離装置4を配し、血漿分離装置4の血液流路5にウイルス除去膜6を配す。血漿分離装置4の下流側の血液流路8には白血球除去フィルター3を配し、血漿分離装置4より下流であり、且つ、白血球除去フィルター3の下流側にあたる血液流路8とウイルス除去膜6の下流側の血液流路7とを接続した後、血液導出口9に導くものである。本装置においても第1図の例と同様に、ウイルス濃度の非常に低い血液が得られる。

## (発明の効果)

本発明のウイルス除去装置を用いる事により、血液中の白血球に存在するウイルスの大部分、および血漿中に存在するウイルスの多くを血液導入口から血液導出口まで血液が1回通過する間に除去できる。従って血液を複数回繰り返し通過させれば、血液に含まれるウイルスの殆どは血中から除去される。従って、ウイルス感染患者血液を

本発明ウィルス除去装置で処理すれば、患者血液中のウィルス濃度は大幅に下がり、患者の発症を抑える効果が期待でき、発症に至る前に患者自身の免疫力でウィルスの完全排除も期待できる。本発明は、ウィルス感染者の発症抑制、完全治療の効果が期待できる。

更に、本発明ウィルス除去装置は、操作が簡便であり、また、血液処理も短時間であり、かつ、ウィルス除去効率も高い。

#### (実施例)

以下、本発明ウィルス除去装置を実施例によって説明する。

実施例では、血漿中のウィルスは、コロイダルシリカで代用し、白血球中のウィルスは白血球除去率をもって評価した。

#### 実施例 1

白血球除去フィルターとして、繊維直径1.7  $\mu\text{m}$ 、重量25gのポリエステル不織布を中心に直径10mmの空間を持った円筒状に巻き、内径

紡出口（外径0.6mm $\phi$ ）より2.2ml/分で落下方向に吐出した。吐出された液はアセトン44重量%、アンモニア0.58重量%、水55.42重量%の混合溶液（25.0 $\pm$ 0.1 $^{\circ}\text{C}$ に制御されている）中に直接浸漬され、5.1m/分の速度で巻き取られた。なお、吐出直後の透明青色状の繊維は紡糸工程が進むに従って次第に白色化し、ミクロ相分離を生じつつあることが肉眼で観察された。

その後凝固が進行し、巻取り工程では繊維としての形状で青白色の中空繊維となる。この中空繊維を定長で20 $^{\circ}\text{C}$ のアセトン/水（50/50重量比）に1時間浸漬する。

その後、2重量%の硫酸水溶液でセルロースへ再生し、その後水洗した。水洗された中空繊維をアセトン溶液中に浸漬し、水とアセトンとの溶媒置換後、約10%の延伸下で中空繊維内部のアセトンを風乾により除去した。得られた中空繊維の構造特性は、水透過速度法による平均孔径が35  $\mu\text{m}$ 、面内空孔率（Pre）が0.45、極小

40mm、長さ180mmのカラムに充填し、不織布円筒の外側から内側に向かう血液流路が形成される様に成型したものをを用いた。

血漿分離装置としては、最大孔径0.2  $\mu\text{m}$ 、内径330  $\mu\text{m}$ 、膜厚75  $\mu\text{m}$ のセルロース・ジ・アセテート・ホローファイバー、膜面積0.5 $\text{m}^2$ より成る血漿分離器（旭メディカル社製、プラズマフローAP-05H）を使用した。ウィルス除去膜に使用した、ウィルス分離除去用多孔性中空繊維は以下の様にして製造した。すなわち、セルロースリンター（ $\alpha$ -セルロース含有量96%以上、平均分子量 $2.6 \times 10^5$ ）を、公知の方法で調整した銅アンモニア溶液中に7.0重量%の濃度で溶解し、濾過脱泡を行い、紡糸原液とした。この紡糸原液を25.0 $\pm$ 0.1 $^{\circ}\text{C}$ の一定温度に制御しつつ環状紡出口の外側紡出口（外径2mm $\phi$ ）より2.0ml/分で吐出した。一方、中空剤として、アセトン44重量%、アンモニア0.60重量%、水55.40重量%の22.0 $\pm$ 0.1 $^{\circ}\text{C}$ の混合溶液を中央

均孔径が0.11  $\mu\text{m}$ 、極小面内空孔率（Pre）が0.26、層数が60、壁厚（T）が31  $\mu\text{m}$ であった。

この中空繊維を10000本、長さ20cmに束ねて円筒状のモジュールに成型した。モジュールを透過使用前に蒸気滅菌し、その後生理的食塩水で中空繊維内部を洗浄した。

以上述べた各部品を第1図に示した装置に組み立て、血液中のウィルス除去性能を測定した。本試験においては、血漿中の模擬ウィルス粒子として直径35~55nmのコロイダルシリカ（触媒化成工業（株）製、Cataloid、SI-45P）を使用し、ACD加新鮮牛血に5mg/dlの割合で混ぜたものを使用した。血清肝炎ウィルスは42nm、レトロウィルスは100~120nmの直径を持つと言われているので、本試験に用いたコロイダルシリカは血清肝炎ウィルス粒子に近い直径を持つ粒子である。また、白血球中のウィルスについては白血球の濃度を測定する事で代用した。



血液は血液導入口より70 ml/分の流速で流し、血漿流路には血漿を20 ml/分の流速で流した。この条件で3 Lの血液を処理し、処理後の全白血球数およびコロイダルシリカ濃度すなわち、血液導出口より出て来た血液の白血球濃度及びコロイダルシリカ濃度、3 L処理時のウィルス除去膜通過後の血漿コロイダルシリカ濃度を測定した。白血球濃度はチュルク染色および血球計算盤を用いた顕微鏡法、コロイダルシリカ濃度は原子吸光法により測定した。

その結果、処理後の全血では白血球は99.7%除去できており、コロイダルシリカは99%除去できていた。またウィルス除去膜通過後の血漿にはコロイダルシリカは検出されなかった。

また、処理後全血の血漿蛋白濃度を調べたところ、アルブミンは99.8%回収されており、免疫グロブリンGは87.2%回収されていた。

すなわち、血中の有用蛋白はあまり除去されないにもかかわらず、ウィルスが存在している白血球の殆どと、血漿中のウィルスの約半分が除去さ

%除去できており、コロイダルシリカは47%除去できていた。また、ウィルス除去膜通過後の血漿にはコロイダルシリカは検出されなかった。また、処理後全血の血漿蛋白濃度を調べたところ、アルブミンは99.9%、免疫グロブリンGは88.4%回収されていた。

#### 実施例3

白血球除去フィルター、血漿分離装置、およびウィルス除去膜は実施例1と同様のものを用いた。上記各部品を第3図に示した装置に組み立て、血液中のウィルス除去性能を測定した。本実施例においても実施例1と同様、直径35~55 nmのコロイダルシリカを5 mg/d Lの割合で混ぜたACD加新鮮牛血を評価に用いた。

血液は血液導入口より70 ml/分の流速で流し、血漿流路には血漿を20 ml/分の流速で流した。この条件で3 Lの血液を処理し、処理の全白血球数およびコロイダルシリカ濃度、すなわち、血液導出口より出て来た血液の白血球濃度およびコロイダルシリカ濃度、3 L処理時のウィル

れた事になる。血液を再循環する事により、血漿中のウィルス濃度は更に低い値になるものと考えられる。

#### 実施例2

白血球除去フィルター、血漿分離装置、およびウィルス除去膜は実施例1と同様のものを用いた。上記各部品を第2図に示した装置に組み立て、血液中のウィルス除去性能を測定した。本実施例においても実施例1と同様、直径35~55 nmのコロイダルシリカを5 mg/d Lの割合で混ぜたACD加新鮮牛血を評価に用いた。

血液は血液導入口より70 ml/分の流速で流し、血漿流路には血漿を20 ml/分の流速で流した。この条件で3 Lの血液を処理し、処理の全白血球数およびコロイダルシリカ濃度、すなわち、血液導出口より出て来た血液の白血球濃度およびコロイダルシリカ濃度、3 L処理時のウィルス除去膜通過後の血漿コロイダルシリカ濃度を測定した。分析方法は実施例1と同様に行なった。

その結果、処理後の全血では白血球が99.1

%除去膜通過後の血漿コロイダルシリカ濃度を測定した。分析方法は実施例1と同様に行なった。

その結果、処理後の全血では白血球が99.1%除去できており、コロイダルシリカは49%除去できていた。また、ウィルス除去膜通過後の血漿にはコロイダルシリカは検出されなかった。また、処理後全血の血漿蛋白濃度を調べたところ、アルブミンは99.7%、免疫グロブリンGは87.6%回収されていた。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図、第2図、第3図は、それぞれ本発明ウィルス除去装置の異なる構成例を示す模式図である。

- 1: 血液導入口
- 2: 血漿流路
- 3: 白血球除去フィルター
- 4: 血漿分離装置
- 5: 血漿流路
- 6: ウィルス除去膜

特開昭64-51075 (9)

- 7 : ウィルス除去膜の下流側の血液流路  
 8 : 血液分離装置より下流の血液流路  
 9 : 血液導出口

代理人 弁理士 佐々木 俊哲

図 1

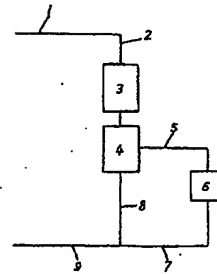


図 2

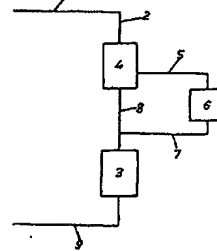


図 3

